FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

ANNEE 1970 N°

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BOURDAT Jacques
Né le 21 Mars 1940 à SETIF
(Algérie)

-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le 1970

-:-:-:-

VUE D'ENSEMBLE DES HYPERLIPEMIES

A propos d'une observation d'hypercholestérolémie essentielle

-:-:-:-:-

Président : Monsieur le Professeur CACHIN

-:-:-:-:-

PARIS - 1970

F A C U L T E   D E   M E D E C I N E   D E   P A R I S

-:-

ANNEE 1970 N°

T H E S E

pour

L E   D O C T O R A T   E N   M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

BOURDAT Jacques
Né le 21 Mars 1940 à SETIF
(Algérie)

-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le 1970

-:-:-:-

VUE D'ENSEMBLE DES HYPERLIPEMIES

A propos d'une observation d'hypercholestérolémie essentielle

-:-:-:-:-

Président : Monsieur le Professeur CACHIN

-:-:-:-:-

P A R I S - 1 9 7 0

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A DOMINIQUE, MA FIANCEE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550217_0022

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CACHIN

Professeur à titre personnel

Médecin des Hôpitaux de Paris

En témoignage respectueux de notre reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en nous inspirant cette thèse et en acceptant de la présider.

V U E D ' E N S E M B L E

D E S H Y P E R L I P E M I E S

à propos d'une observation

d'Hypercholestérolémie essentielle

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

C'est à la suite de l'observation d'une Xanthomatose hypercholestérolémique essentielle qu'il nous est venu l'idée de faire une mise au point des troubles du métabolisme des lipides dont l'abord est imparfait d'autant plus que les hyperlipémies sont actuellement en plein démembrement à la suite de nombreux travaux récents et les problèmes posés par ces maladies occupent une bonne place, très fréquemment dans les publications.

Mais avant d'anvancer plus loin dans cette étude, il s'avère nécessaire de donner quelques définitions.

HYPERCHOLESTEROLEMIE

Le taux normal du cholestérol sanguin ne peut être défini qu'arbitrairement, car il varie non seulement avec l'âge (ascension progressive jusqu'à 70 ans puis baisse) et le sexe, mais aussi avec l'alimentation de base (la richesse en graisses du régime entraîne une hausse de la cholestérolémie), l'environnement et les méthodes de dosage :

- pesée : 1,95 g.
- Bloor : 2 g.
- Sperry: 2,10 g.
- Delsal: 2,30 g.

Si l'on se réfère à la méthode statistique, non seulement des sujets normaux vont avoir un taux trop élevé, mais surtout des athéroscléreux patents (artéritiques par exemple) ont un taux normal ou bas.

C'est pourquoi on peut admettre 3 zones :

- sûrement pathologique > 3 g %.
- critique entre 2,80 à 3 g %.
- vraisemblablement normale 2,80 g %.
- zone de sécurité ≤ 2,20 g %.

HYPERLIPEMIE

ou HYPERTRIGLYCERIDEMIE

On admet qu'il y a une hyperlipémie quand le taux des Triglycérides sanguins est supérieur à 1,60 g %.

HYPERLIPIDEMIE

Ce terme est une notion globale correspondant à l'augmentation de plusieurs fractions de lipides circulants : cholestérol et ses esters, triglycérides, phospholipides (ou acides gras non estérifiés).

Ici aussi le chiffre est variable avec l'âge, augmentant progressivement avec celui-là jusqu'à 70 ans puis décroissant. Il évolue entre 5,45 et 7,10 g %.

On admet :

- un chiffre brut : pathologique si > 8 g. %

- une définition plus nuancée :
  - . Zone critique $>$ 7,50 g %
  - . Zone de sécurité $<$ 6 g %

Parlant d'hypercholestérolémie, on serait tenté de penser à l'Athérosclérose - l'athérosclérose n'est pas incluse dans les hyperlipémies bien qu'elle s'accompagne dans 60 % des cas d'hypercholestérolémie et dans 80 % des cas d'une hypertriglycéridémie.

Il faut tout de même souligner un fait indubitable : un trouble du métabolisme des lipides précède et accompagne généralement l'athérosclérose et les différentes manifestations pathologiques vasculaires et viscérales qui lui sont dues.

Des travaux récents mettent l'accent sur le rôle d'une fraction du lipidogramme, les béta lipoprotéines : ces dernières après une ultra-filtration à travers l'intima des vaisseaux donnent naissance aux plaques athéromateuses.

L'augmentation des béta L.P. est manifeste chez 90 % des malades athéromateux.

De nombreux auteurs et notamment CARLSON ont insisté sur l'intérêt que présentaient les acides gras libres, précurseurs des L.P. et surtout sur leur libération à partir des tissus adipeux lors des multiples tress de l'organisme.

En fait, béta L.P. et A.G. libres paraissent être les éléments les plus fréquemment évoqués dans la pathogénie des lésions athéromateuses.

Après ces quelques définitions, le plan de ce présent travail sera le suivant :

I - Les lipides - Rappel Biochimique

et - Etude détaillée des lipides sanguins.

Nous passerons alors en revue les :

II - Hyperlipémies selon la classification de FREDRIKSON.

Nous en viendrons ensuite à notre :

III - Observation d'un cas d'hypercholestérolémie familiale

Puis :

IV - Discussion à propos de cette observation

- de la catégorie dans laquelle il conviendrait de la classer.
- des caractères héréditaires de ces maladies.
- des accidents vasculaires et cardiaques en particulier.
- des traitements proposés.

Enfin :

V - Nous conclurons.

- Il existe d'autre part, en faible quantité, des A.G. dont la chaine carbonée est ramifiée (acide phtioïque) ou cyclique (acide chaulmoogrique), ou comporte des fonctions alcools (acide ricinoleique).

2) Les Glycérides

appelés mono-, di-, ou triglycérides selon que 1, 2 ou 3 A.G. estérifient les fonctions alcools du glycérol.

Les Triglycérides ou graisses neutres représentent 95 % des lipides alimentaires.

3) Les Phospholipides

semblables à des glycérides, une fonction alcool du glycérol étant estérifiée par de l'acide phosphorique seul (= ac. phosphotidiques) ou associé à des bases azotées (choline, sérine, colamine).

4) Le Cholestérol

origine de tous les stéroïdes (surrénaux, génitaux, vitaminiques ...) circule dans le sérum, inséré dans les chylomicrons, puis dans les lipoprotéines, sous ses 2 formes :

- Cholestérol "libre" = 0,35 - 0,90 g/l
- Cholestérol estérifié (en 3) par des A.G. :
  environ 70 % du Cholestérol total.

5) Les lipoprotéines

les Cénapses lipoprotéiques (Macheboeuf) sont des associations moléculaires de lipides et de protéines permettant

aux lipides circulants et intra-cellulaires (Triglycérides, phospholipides, cholestérol "libre" et cholestérides ...) de se solubiliser dans le plasma extra et intra cellulaire.

Les liaisons entre lipides et protéines seraient à la fois ioniques (entre fonctions polaires) et par forces de Van der Waals (entre fonctions apolaires hydrophobes).

Les lipoprotéines ne sont pas homogènes et peuvent être fractionnées par électrophorèse (sur papier ou sur gélose ou sur gel d'amidon) et ultra centrifugation.

II - LES LIPIDES DU SECTEUR EXTRA-CELLULAIRE

Les lipides, substances insolubles dans l'eau, doivent être liés à des protéines pour être transportés dans le sang, donnant ainsi les Lipoprotéines (L.P.).

- En termes quantitatifs, le cholestérol et les phospholipides représentent 2/3 des lipides sanguins.
- En termes qualitatifs, il est deux formes de transport des graisses :
  1. les formes de transport majeures
     Elles sont représentées par les A.G. libres (F.F.A.) et par les glycérides dont le transit est rapide et leur métabolisme (turn-over) extrêmement actif.
  2. les formes de transport mineures
     représentées par le cholestérol et les phospholipides - formes dont le transport et le métabolisme sont beaucoup plus lents et réduits.

A - LES FORMES DE TRANSPORT MAJEURES

1. Les Acides Gras libres (F.F.A.)

A.G. et sucres sont les constituants énergétiques de la cellule (on sait que le sucre constitue un aliment obligatoire pour les 3 parties de l'organisme : le globule rouge, le cerveau et la médullaire du rein).

En dépit de leur contribution minime à la concentration lipidique du plasma (20 à 400 mg/100 nl), ils représentent la forme de transport moyenne des graisses.

Dans le plasma, les A.G. libres provenant du tissu adipeux, forment un complexe soluble avec l'albumine. Ce complexe est scindé aux lieux d'utilisation tissulaire c'est-à-dire au niveau du foie, du muscle et du coeur.

Le processus énergétique est remarquablement bien ajusté. Il dépend de l'utilisation de l'Insuline, du système nerveux sympathique, des catécholamines mais aussi des hormones stéroïdes, thyroïdiennes et protéiques.

En période de jeûne 50 à 90 % de l'énergie corporelle est fournie par les A.G. libres, 25 g. par heure peuvent ainsi être transportés dans le plasma.

Lorsque le débit des A.G. libres dépasse les capacités de combustion hépatique, ceux-ci sont transformés au niveau du foie en Glycérides.

Ces Glycérides, déversés dans la circulation sont à l'origine d'une hyperlipémie endogène.

2. Les Glycérides

2 types - Endogènes

- Exogènes

a) Les Glycérides exogènes

Ce sont les glycérides alimentaires. Ils représentent en moyenne 1 à 2 g par kilo de poids corporel et par jour. Ils sont hydrolysés dans la lumière intestinale. Ils s'intègrent alors dans les complexes lipoprotéiques appelés chylomicrons ou encore particules exogènes.

Ces Chylomicrons suivent la grande voie lymphatique intestinale, le canal thoracique. Ils entrent alors dans le torrent sanguin.

Ces glycérides exogènes arrivés au niveau du capillaire, sont hydrolysés puis captés par le tissu adipeux, le foie, le coeur, ou d'autres organes. Cette hydrolyse est sous la dépendamce d'une lipoprotéine-lipase, laquelle peut être activée par l'héparine.

L'Epuration tissulaire des glycérides exogènes est une épuration rapide.

b) Les Glycérides endogènes

Dans le plasma des sujets qui jeûnent, le taux des glycérides est de 10 à 190 mg/100 ml - Les Glycérides endogènes sont d'origine hépatique.

Ces particules diffèrent des chylomicrons, leur épuration est plus lente.

Les Glycérides exogènes se situent au niveau des chylomicrons. Les G. endogènes sont véhiculés par une L.P. : la L.P. pré beta.

B - LES FORMES DE TRANSPORT MINEURES

1. Le Cholestérol

A l'opposé du mouvement des A.G. libres et des glycérides les mouvements du cholestérol sont extrêmement lents.

Les méthodes radio isotopiques ont montré que l'organisme renfermait environ 13 à 15 g de cholestérol échangeable se répartissant dans les différents secteurs de l'économie de la façon suivante :

Plasma :	5 - 6 g
Globule rouge :	3 - 4 g
Foie :	3 - 5 g

Origine

Les besoins des divers organes en cholestérol sont inconnus. Néanmoins, la plupart des tissus sont capables de synthétiser le cholestérol. D'ailleurs, la majeure partie du C. est synthétisée par l'organisme surtout dans le foie et aussi les surrénales. Le "Turn-over" moyen du cholestérol est de 1 g par 24 h.

Destinée :

Aux 500 mg fournis par l'alimentation, il faut ajouter 1 g cédé par la réabsorption intestinale - le cholestérol

absorbé au niveau de l'intestin suit le destin des Chylomicrons. Il arrive au foie où, comme le C. endogène, il est transféré aux diverses formes de transport :

Les Lipoprotéines alpha et beta

$\frac{1}{4}$ alpha L.P. = 0,3 - 0,6 g/l

$\frac{3}{4}$ beta L.P. = 1,2 - 2,4 g/l

On peut dire que dans le plasma, le cholestérol est un constituant intrinsèque de la L.P., véhicule de transport des autres lipides.

Le Cholestérol circulant, inclus essentiellement dans les beta L.P. peut suivre différentes voies :

. cholestérol constitutionnel des L.P. intra cellulaires.
. élément de base pour la synthèse des stéroïdes surrénaux génitaux, vitamines D_3.
. catabolisé :
  - accessoirement par les poumons, la peau, les reins
  - essentiellement - par la muqueuse intestinale = 0,3 à 0,6 g/j
  - par le foie = la bile entraîne 1 - 2 g de cholestérol et 2 g de sels biliaires réabsorbés en majeure partie (cycle entéro hépatique).

2. Les Phospholipides

sont représentés par la phosphatidylcholine, la sphyngomyéline. Leur "turn-over" est lent, leur rôle, encore aujourd'hui, mal défini.

3. Les Caroténoïdes et les Vitamines liposolubles

Les pigments caroténoïdes sont transformés en Vitamines A au niveau de l'intestin. Celle-ci est véhiculée par les Chylomicrons puis par les L.P. pré beta.

Les Vitamines E, K et D sont elles aussi véhiculées par les Chylomicrons puis par les L.P. pré beta.

En résumé :

Les lipides circulants, inclus dans les L.P. se répartissent selon le tableau I.

N.B. : Un mot sur les lipides non circulants.

- Lipides Constitutionnels

représentent 10 % du poids sec des tissus et ne varient pas avec le jeûne - constituants cellulaires primordiaux (mitochondries, microsomes) invisibles, liés aux autres éléments (L.P.), ils participent activement à la vie cellulaire.

- Lipides de réserve

Accumulés en vacuoles colorables dans le tissu adipeux à 99 % sous formes de graisses neutres (Triglycérides), ils constituent une remarquable réserve énergétique.

T A B L E A U N° I

CHOLESTEROL 1,5 - 2,6 g/l	GLYCERIDES 0,2 - 2 g/l	PHOSPHOLIPIDES 1,5 - 2,5 g/l
Estérifié Cholestérol estérifié / Cholestérol total = 0,65 à 0,75	Acide oléique 50 %	Lécithines vraies 1,2 - 2 g/l
	Acide Palmitique 32 %	
"libre" 0,35 - 0,90 g/l	Acide linoléique 13 %	Sphingomyélines = 0,1 - 0,3
		Lysocithines = 0,1 - 0,2 g/l
	Autres A.G.	Céphalines = 0 - 0,2 g/l

III - LES LIPOPROTEINES

Nous le rappelons, aucun des lipides plasmatiques n'est suffisamment soluble pour circuler librement en solution. Les lipides sont donc associés à des protéines avec lesquelles ils réalisent des macromolécules que l'on nomme LIPOPROTEINES (L.P.).

Le perfectionnement des techniques de séparation des lipides sériques permet d'envisager un diagnostic biologique.

- L'Electrophorèse (dont LEES et HATCH en perfectionnent la technique en 1963).
- L'Ultracentrifugation qui permet de caractériser les L.P. en fonction de leur densité et de leur coefficient de flottation (exprimé en unité de Svedberg de flottation : Sf) permettent d'isoler 4 types de L.P. dont la densité décroit avec leur teneur en lipides :
  - L.P. de densité élevée ou alpha L.P.
  - L.P. de basse densité ou beta L.P.
  - L.P. de très basse densité ou L.P. pré beta constituée par les Triglycérides d'origine endogène
  - Les Chylomicrons d'origine exogène (graisses alimentaires) constitués par des Triglycérides.

L'on voit apparaître un composé nouveau la L.P. pré beta. La mise en évidence de ce corps conduit FREDRIKSON à étudier très précisément la nature de cette lipoprotéine, sa composition chimique, son comportement immunologique et sa valeur physio pathologique.

Ces L.P. ne se distinguent des "Chylomicrons" que par un plus petit diamètre moléculaire. On peut néanmoins les en séparer par deux centrifugations.

Une première centrifugation à 20.000 t/min pendant 20 minutes rassemble en un bloc compact au sommet du tube de centrifugation les chylomicrons; une deuxième centrifugation à 30.000 t/min permet de faire flotter les pré beta L.P.

- L'alpha L.P. a une densité qui va de 1,063 à 1,210.

Elle n'est pas précipitable par l'Héparine. Lorsqu'un plasma est ainsi traité, elle reste dans le surnageant. Le caractère antigénique de la protéine permet de le caractériser immunologiquement. L'alpha L.P. est constituée de protéines, de phospholipides et de cholestérol.

- La beta L.P. a une densité qui va de 1,006 à 1,063.

C'est le transporteur majeur du cholestérol. Comme l'alpha L.P., elle est antigénique, et on peut la caractériser à l'aide d'immuns-sérums.

- La L.P. pré beta a une densité qui va de 0,93 à 1,006.

Ce large spectre dépend des proportions relatives de lipides et de protéines. Le rôle majeur de cette lipoprotéine

est d'assurer le transport des glycérides endogènes.

La partie protéique de la L.P. pré beta (15 % de la L.P.) est formée d'alpha et beta L.P. Il y a un balancement entre la concentration en pré beta L.P. d'une part et en alpha et beta L.P. d'autre part, que l'on peut extérioriser par des modifications de régime.

- Les Chylomicrons

Ce sont des particules de très faible densité. Elles mesurent de 0,1 à 5 μ . En électrophorèse, ces chylomicrons ne migrent pas, restent au niveau du réservoir de départ.

Le contenu protéique de ces particules est extrêmement faible : 0,5 à 0,25 %. Ces protéines délipidées ne sont autres que les protéines des L.P. alpha et beta.

Les Chylomicrons comportent, outre les protéines, des Triglycérides, du cholestérol et des phospholipides.

Ils constituent la forme de transport des glycérides exogènes. Leur vitesse d'épuration est rapide. Ils disparaissent du plasma en 10 à 15 minutes.

La lipoprotéine-lipase, qui assure l'hydrolyse des glycérides exogènes est activée par l'héparine.

Les A.G. et le cholestérol ainsi libérés sont captés par le tissu adipeux.

<u>En résumé</u> :

- l'alpha L.P. transporte le cholestérol et les phospholipides.
- la beta L.P. transporte le cholestérol.
- la pré beta L.P. transporte les glycérides endogènes.
- les Chylomicrons transportent les glycérides exogènes.

ULTRA CENTRIFUGATION		TAILLE	TENEUR EN		DENSITE	CONCENt. PLASMA-TIQUE	ROLE
Fractionnée	Analytique Unités de Svedberg de flottation (Sf)		Protéines	Lipides			
CHYLO-MICRONS	10.000 Sf ↓ 400 Sf	Particules Volumineuses > 400 Å Présentes dans la période post-prandiale Disparition accélérée par Héparine Héparinoïdes	1 %	99 %	0,96	0 0	Transportent les triglycérides de l'intestin au foie
LIPOPROTEINES DE BASSE DENSITE (β L.P.) pré β (légères)	400 Sf ↓ 20	Macromolécules PM =1-2 millions sphériques de grandes dimensions (200 Å)	12 %	88 %	1,006 1,019	50 100 75	Remis en circulation par L.P.légère
β (lourdes)	20 ↓ Sf 0		20 %	80 %	1,063	350	Transportent le Cholestérol libre
L.P. DE HAUTE DENSITE α L.P.		Molécules fusiformes PM = 200.000 (100 Å)	52 %	48 %	1,21	300	Transportent le Cholestérol estérifié
ACIDES GRAS LIBRES						0,2 à 0,8 Meq/l	

D E U X I E M E P A R T I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L E S H Y P E R L I P E M I E S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Les dyslipémies englobent les maladies par excès : Hyperlipémies
les maladies par défaut: Hypolipémies

Nous ne nous intéresserons qu'aux premières.

Les Hyperlipémies sont actuellement en plein démembrement.

Il faut cependant distinguer les H.L. primitives des H.L. secondaires (qu'on rencontre au cours de néphroses, hypothyroïdies, diabète, etc...).

Pour les H.L. primitives, la classification en cinq types proposée par FREDRIKSON est acceptée actuellement de façon générale.

Ces cinq phénotypes sont définis selon leur profil clinique, génétique, leur réponse à un régime gras ou hydrocarboné et leur tableau biologique :

- électrophorèse des L.P. sériques
- dosage : - des triglycérides
  - des A.G. libres (F.F.A.)
  - des phospholipides
  - du cholestérol

I - HYPERLIPEMIE DU TYPE I

Définition : c'est l'H.L. post prandiale exogène induite par les graisses.

c'est une HYPERCHYLOMICRONEMIE

Il semblerait que le défaut fondamental soit une diminution de l'épuration des graisses absorbées.

Caractères cliniques

La maladie est le plus souvent primaire, familiale, apparaissant dans l'enfance et se traduisant par :

- Xanthomes cutanés éruptifs
- Hépatosplénomégalie.

Ces 3 éléments sont le résultat d'une captation des chylomicrons par le système réticulo-endothélial.

- Accès de douleurs abdominales peut-être d'origine pancréatique (embolie graisseuse ? lipolyse locale ?) en tout cas calmées par le régime sans graisse.
- Les modifications sanguines proprement dites sont observées :
  - à l'examen des yeux : lipémie des vaisseaux rétiniens
  - à l'examen du seul échantillon du sang.

Caractères biologiques

- Le sérum a un aspect latescent.
- Cholestérol : normal ou légèrement augmenté.
- Triglycérides : très élevées.
- Chylomicrons, dont la charge est constituée par des glycérides exogènes sont massivement augmentés.

- La L.P. pré beta : normale ou légèrement augmentée.
- Les L.P. alpha et beta : normales ou diminuées.
- Activité de la lipoprotéine lipase après Héparine (P.H.L.A.) diminuée.

Le diagnostic se fait sur :

- l'identification du processus lipoprotéinique.
- l'affirmation que l'hypertriglycéridémie survient après un repas gras.
- la mesure de l'activité lipoprotéinique post héparinique basse.

Cette maladie se transmet sur un mode autosomique récessif ; il réclame un état homozygote donc une hérédité biparentale pour se déclarer dans son aspect majeur - cela dès les dix premières années de la vie - soit par une Xanthomatose éruptive, soit par des crises douloureuses abdominales au sein desquelles se situent des accès authentiques de pancréatite, soit par l'existence d'un gros foie de stéatose et souvent une splénomégalie du même type.

Evolution

On estime aujourd'hui que les hyperglycéridémies n'ont aucun rôle dans l'Athérome.

Cette affection est radicalement transformée par un régime sans graisse. Le traitement médicamenteux est peu efficace. Outre l'amélioration clinique, ou la quasi disparition des Chylomicrons, on note une élévation parallèle des alpha, beta et pré beta L.P.

II - HYPERLIPEMIE TYPE II

1. Définition : Hypercholestérolémie familiale essentielle se transmettant selon un mode autosomique dominant.
On retrouve dans les formes hétérozygotes habituelles au moins un ascendant ou un sujet de la parenté porteur de la tare.
C'est aussi une hyperbétalipoprotéinémie.

2. Etiologie. Cette maladie peut être secondaire à :
- une hypothyroïdie
- un syndrome cholostatique
- un syndrome néphrotique.

Il est exceptionnel de le rencontrer au cours des dysglobulinémies et de certaines hypercalcémies.

Dans l'hypothyroïdie la concentration en beta L.P. est élevée; son catabolisme est donc diminué. Il semble qu'il soit sous la dépendance de l'hormone thyroïdienne.

3. Signes cliniques

L'Hyperlipémie primitive du type II réalise la XANTHOMATOSE HYPERCHOLESTEROLEMIQUE familiale.

Cette H. Ch. peut être asymptomatique. Dans un certain nombre de cas, le cholestérol peut se déposer formant des Xanthomes qui sont tendineux ou cutanés.

- Xanthomes tendineux :
tumeurs arrondies ou allongées faisant corps avec le tendon.

- Xanthomes cutanés
  recherchés aux coudes, aux genoux.
- le Xanthélasma dépôt lipidique localisé au niveau des paupières.
- L'Arc cornéen dépôt lipidique dessinant un anneau à la périphérie de la cornée.
- Athéromatose par dépôt de cholestérol au niveau de l'arbre vasculaire, dont les conséquences peuvent être extrêmement graves.

Nous aurons l'occasion de revenir sur ces signes et de les décrire en détail dans la quatrième partie.

4. Caractères biologiques
   - Sérum clair.
   - Cholestérol augmenté.
   - Beta L.P. élevées
   - L'épuration des chylomicrons est normale
   - P.H.L.A. : normale
   - Tolérance aux hydrates de carbone : normale.

5. Evolution : La maladie répond faiblement aux traitements qui font baisser l'hypertriglycéridémie mais plutôt aux séquestrants biliaires (CHOLESTYRAMINE, beta SITOSTEROL). L'évolution est dominée par le risque des complications liées à l'Athérosclérose.

HYPERLIPEMIE TYPE III

"Hyperlipémie Mixte"

Variété particulière, elle associe une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie.

Cette affection peut être retrouvée dans la parenté; il s'agit en général d'une tare récessive.

Clinique

1 - Xanthomatose tendineuse et cutanée.

2 - il est possible d'observer des X. tubéreux et éruptifs et tubéro-éruptifs.

3 - on voit aussi dans cette variété des X. palmaires dépôts lipidiques jaune chamois au niveau de la paume des mains et au bout des doigts à la face d'extension des membres - parfois aux fesses.
Fait important, les lésions peuvent se modifier dans le temps.

4 - Surcharge vasculaire diffuse :
athérosclérose coronarienne
et périphérique fréquente.

Biologie

Sérum lactescent ou opalescent.

Cholestérol et Triglycérides augmentés.

Mais les taux sont variables. Ils peuvent s'abaisser sous l'influence d'un régime hypocalorique, excluant les graisses saturées pauvres en cholestérol.

- Les lipoprotéines beta de faible densité sont élargies et augmentées couvrant également la zone pré-beta.
- La tolérance aux hydrates de carbone est perturbée.

Evolution : La maladie réagit bien à la restriction diététique (hypocalorique pauvre en cholestérol, et riche en graisses poly insaturées).

HYPERLIPEMIE DU TYPE IV

H. endogène, d'origine hépatique induite par les hydrates de Carbone.

hyper pré beta lipoprotéinémie familiale.

Les caractères sont opposés à ceux du type I (induite par les graisses).

Clinique

- Les sujets atteints sont adultes et obèses.
- Signes de surcharge du S.R.E. :
  - hépato splénomégalie
  - xanthomes éruptifs
  - accès de douleurs abdominales avec ou sans pancréatite
  - lipémie rétinienne.

Biologie

- Hyperglycéridémie majeure
- Hypercholestérolémie modérée
- Sérum à jeûn : opalescent ou lactescent
- Augmentation massive des L.P. pré beta

- Les L.P. alpha et beta sont fonction du degré d'hyperlipémie habituellement basses
- Chylomicrons quasi absents
- La courbe de tolérance aux hydrates de Carbone est anormale
- Présence d'une hyperuricémie.

Physiopathologie

Deux défauts peuvent être évoqués : une libération des glycérides en excès, un défaut de captation tissulaire des glycérides :

- La libération des glycérides fait intervenir le foie, les A.G. arrivant en excès au niveau de cet organe (cétose diabétique par exemple). Une surcharge de l'organisme en sucre peut induire une telle hyperglycéridémie.
- La diminution de la captation tissulaire des glycérides serait une autre possibilité. Mais on n'a jamais retrouvé de diminution de l'activité lipoprotéine-lipase.

On ne sait pas non plus s'il y a une anomalie métabolique au niveau du tissu adipeux, ou bien encore une diminution de l'activité insulinique.

Etiologie

On peut observer ce type d'H.L. dans des conditions diverses :

- au cours du diabète, insulino-dépendant non contrôlé.
- au cours d'une pancréatite.

On peut aussi l'observer au cours de l'alcoolisme (le mécanisme en est inconnu).

De telles Hyperglycéridémies ont été rapportées dans les glycogénoses, les hypercalcémies, les hypothyroïdies, les syndromes néphrotiques, les dysglobulinémies.

Un fait doit être souligné : les femmes qui prennent des progestatifs seuls ou associés aux oestrogènes peuvent développer une telle H.L.

Très souvent, on ne retrouve aucune cause; l'hyperlipémie est dite primitive, familiale.

Evolution

Le régime hypoglucidique et hypocalorique apporte une diminution spectaculaire des Triglycérides.

HYPERLIPEMIE DU TYPE V

A la fois endogène et exogène, induite par un régime hypercalorique, elle associe un trouble du type I à un trouble du type IV.

Cette affection peut être secondaire à une pancréatite, une intoxication alcoolique, un diabète non contrôlé.

Dans ce dernier cas l'insuline peut amener une amélioration.

La maladie est généralement primitive, familiale et apparaît chez les adultes jeunes.

Ces derniers sont volontiers obèses et présentent des manifestations caractéristiques des hyperglycéridémies.

- Xanthomes éruptifs
- Hépatosplénomégalie
- Douleurs abdominales récidivantes
- Lipémie rétinienne.

Il n'y a habituellement pas d'athérome.

L'hyperuricémie est fréquente, la tolérance aux hydrates de carbone est perturbée.

Biologie

- Sérum opalescent ou lactescent.
- Chylomicrons et L.P. pré beta très augmentés.

Si le plasma est mis au frigidaire pendant une nuit la couche supérieure se dépose, crémeuse, tandis que la partie inférieure demeure lactescente.

- Les glycérides sont très augmentés
- Le cholestérol ne l'est que modérément.

Nous venons ainsi de détailler ces 5 types.
Pour nous résumer nous donnons un tableau qui permettra de mieux comparer la biologie de ces maladies.

	TYPE I induit par les graisses	TYPE II sans hypertriglycéridémie associée	TYPE III avec hypertriglycéridémie associée	TYPE IV induit par les hydrates de Carbone	TYPE V induit par régime hypercalorique
Aspect du sérum	lactescent	clair	clair ou trouble	clair ou trouble	lactescent
Cholestérol total	légèrement ↗	↗	↗	normal ou légèrement ↗	légèrement ↗
Triglycérides	très ↗	N	↗	↗	↗
Chylomicrons	très ↗	N	N	N	très ↗
β L.P.	normales	↗	↗	N	N
pré β L.P.	normales	N	↗	↗	↗
P.H.L.A. (1)	↘	N	N	N	N ou ↘
Hyperglycémie provoquée	normale	N	type pré-diabétique	type pré-diabétique	type pré-diabétique
P.V.P. (2)	flottation en surface (correspondant aux chylomicrons)		flottation au fond	flottation au fond du tube (correspond aux LP pré β ou chylomicrons)	flottation en surface et au fond

(1) P.H.L.A. = Activité de la lipoprotéine lipase après Héparine.

(2) P.V.P. = Gradient de Sédimentation dans la polivinyl pyrrolidone.

T R O I S I E M E P A R T I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

O B S E R V A T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Monsieur B... René - 28 ans - Comptable - entre dans le service le 27.5.67 après avoir été adressé par son médecin pour :

- Vertiges
- Xanthelasma au niveau des paupières
- Xanthomes au niveau des tendons.

Histoire de la maladie

- Les premiers signes apparaissent à l'âge de 18 ans (il y a 10 ans).

- Apparition progressive au niveau des 2 coudes de petites tuméfactions arrondies de la taille d'une cerise.

Le malade est alors traité à St Quentin successivement par deux médecins. L'un excise une tuméfaction, l'autre en enlève une au bistouri électrique.

Les deux tuméfactions auront tôt fait de réapparaître le deuxième Médecin ordonne NFS + taux de cholestérol (les résultats nous sont inconnus) et un régime dépourvu de matières grasses.

- Service militaire à 20 ans.

- A 22 ans

apparition de "taches jaunes" au nombre de 3 à 4 à chacune des paupières.

. un ophtalmologiste essaie d'exciser ces dépôts lipidiques au bistouri électrique

. le Xanthelasma réapparaît.

- A 23 ans - renouvellement de l'opération précédente sans résultat.

Mais à cette époque : pas de dosage du cholestérol ni traitement.

- A 24 ans - le malade vit à Paris- mangeant au restaurant il ne suit donc pas de régime - des troubles subjectifs apparaissent : Asthénie - sensation de bouche "pâteuse" le matin.

- de 24 à 27 ans : rien de particulier.

- A 27 ans (1 an avant l'hospitalisation)

. vertiges

. sensation de déséquilibre quand le malade renverse la tête en attière ou change la tête de position

. les "tuméfactions" des coudes augmentent de volume

. des Xanthomes apparaissent au niveau des 2 tendons d'Achille et sur le dos du pied droit.

Monsieur B.. est hospitalisé en Décembre 66 à l'hôpital TENON à la demande du médecin du travail (pour trouver une étiologie et traiter ses vertiges).

Le malade reçoit du "LIPVALON" (R) (6 c/j)

Traitement qui sera suivi.

Taux du cholestérol 3,90 g/l.

24 Mars 67

5h. du matin : douleur atroce continue avec paroxysmes siègeant dans la F.I.D. et hypocondre droit et s'accompagnant de vomissements, sans irradiation ascendante vers l'épaule correspondante ni blocage de la respiration.

Un médecin appelé en urgence prescrit une thérapeutique antalgique et antispasmodique et demande l'hospitalisation.

Le malade reste deux jours à l'Hôtel-Dieu - subit une U.I.V.

- le cholestérol : 6,30 g/l.
- lipides totaux "très élevés".

On doit noter dans les antécédents une crise douloureuse analogue 3 ans auparavant, une autre en Novembre 66 - toutes deux calmées par la morphine.

Le malade est enfin hospitalisé à l'Hôpital COCHIN le 27.5.1967.

Le malade présente :

Un Xanthélasma 4 à 5 éléments de la taille d'une lentille réparties autour des paupières de chaque oeil.

Des Xanthomes orangés 1 au coude droit
2 au coude gauche

indolores, fermes, insensibles à la palpation.

- chaque tendon d'Achille porte un Xanthome de la taille d'une noix. Les tendons semblent épaissis - infiltrés de façon diffuse.
- 1 xanthome sur le dos du pied droit.
- les tendons extenseurs de doigts présentent (sont indurés, infiltrés) eux aussi des nodosités qui sont également des Xanthomes.

Examen général

Coeur-poumons : normal
TA = 12,5/8
pouls : 80
pouls périphériques perçus
les artères fémorales paraîtraient un peu indurées.

Abdomen : paroi souple
foie hauteur normal
rate non perceptible.

Examen neurologique : parfaitement normal.

Antécédents familiaux

Le père - 64 ans - aurait depuis très longtemps suivi "un régime sans graisse" le taux de cholestérol étant élevé (combien ?) et prend également du LIPAVLON.

Il ne présente pas de Xanthomes mais un Xanthélasma est apparu à l'âge de 45 ans.

Une tante - (soeur du père) 55 ans - présente des xanthomes au niveau des coudes. Son cholestérol serait élevé (??) et a développé un infarctus du myocarde il y a 3 ans - en 1964.

Dans la patrie du malade : 2 frères 23 et 30 ans
bien portants
pas de notion de dosage des lipides

Habitus du malade $\frac{1}{2}$ paquet de cigarettes par jour.
$\frac{1}{4}$ de vin à midi.

On pratique alors de nombreux examens.

1) N.F.S.	Globules rouges	4.620.000
	Hémoglobine	15 g = 100 %
	Globules blancs	8.000
	Poly neutro	72
	éosino	3
	Lymphocytes	14
	Monocytes	11

2) Vitesse de sédimentation

après 1 heure = 15 mm

après 2 heures = 40 mm

3) Résistance globulaire (sang frais) normale

4) Urée sanguine 0,35 g/l

Glycémie 0,95 g/l

L'hyperglycémie provoquée en continu est normale (nous ne la détaillons pas).

5) Electrophorèse des protides sanguins

Protides totaux		78,5 g/l	
Albumine		75 %	
Globules	alpha 1	3	%
	alpha 2	9	%
	beta	7	%
	gamma	6	%

6) Bilan hépatique le 31 Mai 1967

Cholestérol total	6,40 g/l	Normale	1,70 à 2,20
Thymol	7 UV	-	2 à 12
Kunkel-Zinc	7 UV	-	15 à 25
Kunkel-Phénol	212 UV	-	15 à 50
SGOT	16		$\leqslant$ 40
SGPT	14		$\leqslant$ 30

Phosphatases	Alcalines	1,50 UPNP	normales
	Ac. totales	0,78 "	normales
	Ac. phosphatiques	0,16 "	normales

Bilirubine totale 5 mg/l

Taux de prothrombine 100 %

7) Amylasémie 150 US

Amylasurie 32 UW

8) L'E.C.G. présente un tracé sensiblement normal.

Bilan lipidique

	30 Mai 67	14 Juin 67
Aspect du plasma		Trouble
Lipides totaux	13,60 g/l	14,77 g/l
Cholestérol total	5,29 "	5,33 "
Triglycérides	2,37 "	2,25 "
Phospholipides	5,15 "	4,68 "
Electrophorèse en tampon Albumine		
Alpha L.P.	Nle	Nle
Pré beta L.P.	++	++
Beta L.P.	+++	+++
Chylomicrons	0	0

Le malade était donc entré dans le service le 27.5. La majorité des résultats était connue le 31.

Le malade pesait alors 62 kg.

Le 4 juin son poids était de 63,200 kg.

Le 6 juin le malade qui avait déjà pris (comme on l'a dit dans l'observation) du "LIPAVLON" et en reçoit 8 comprimés par jour est mis après arrêt du "LIPAVLON" à l'HEXANICIT" (hexanicotinate de mésoinositol) à raison de 6 comp./jour.

Le 17 son poids est de 63,400 kg.

Petit fait amusant : le 12.6 = apparition d'un zona intercostal droit et d'une douleur dans la région para ombilicale droite
le tout disparaîtra normalement.

Mais le 19.7 : Le malade perçoit une douleur très intense d'apparition brutale à la face interne du pied droit juste au niveau des tendons accompagnés de rougeur et chaleur brutale.

Le diagnostic de crise de goutte est posé, le taux d'Acide urique n'est pourtant que de 55 mg % (c'est-à-dire normal).

Le malade reçoit donc des granulés de Colchicine 3 le premier jour, 2 les jours suivants.

La crise s'estompera en quelques jours.

Mais : comme on peut le voir en examinant les bilans lipidiques faits à 15 jours d'intervalle, les chiffres n'ont presque pas variés.

Les signes cliniques restent inchangés.

Le "Lipavlon" était sans action sur la maladie.

L'"Hexanicit" non plus.

Le seul moyen thérapeutique préconisé et qui aurait peut-être un effet aurait été le DEXTRAN.

La thérapeutique est donc arrêtée le 25 Juin.

Le malade ira en convalescence à Saint-Maurice.

QUATRIEME PARTIE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

DISCUSSION

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Le diagnostic de "XANTHOMATOSE HYPERCHOLESTEROLEMIQUE ESSENTIELLE" a été porté à la maladie décrite dans l'observation précédemment décrite.

Nous retrouvons en effet dans la description des signes chimiques et biologiques, à peu près tous les éléments de l'H.L. du type II.

A - Attardons nous sur les manifestations cliniques de la maladie.

1 - LE XANTHOME TENDINEUX est une tumeur arrondie ou allongée selon l'axe du tendon. Elle fait corps avec le tendon, se mobilise avec lui, n'adhère ni à la peau, ni au plan ostéomusculaire. Le volume est variable : parfois lenticulaire au niveau de certains tendons, achilléen ou rotulien en particulier, la tumeur peut atteindre le volume d'une noix.

Ces Xanthomes seront recherchés systématiquement au niveau des extenseurs des doigts et du tendon d'Achille. Il faudra également les rechercher au niveau

du tendon rotulien, tricipital et même sur les fléchisseurs des doigts et des extenseurs des orteils.

- Les Xanthomes sous-périostés sont solidaires du plan osseux, non mobilisables bien qu'ils se développent à la base d'implantation du tendon. Les plus accessibles siègent au niveau de la tubérosité antérieure du tibia, des têtes olécrâniennes et des bases phalangiennes. Ils ont la même signification que les X. tendineux.

- Les Xanthomes Aponévrotiques, plus rares, sont à rechercher au niveau des aponévroses palmaires et plantaires.

- Le dépistage des X. tendineux, n'y en aurait-il qu'un seul, est suffisant pour l'identification d'une X.T.H.F.

La découverte implique 3 réflexes :

a) la poursuite de l'examen clinique pour rechercher un arc péricornéen.

b) l'enquête familiale recherchera une maladie par athérosclérose chez le père, la mère, les frères, les soeurs.

c) on recherchera également l'hypercholestérolémie.

2 - LE XANTHOME CUTANE isolé ou multiple, est de couleur orange ou rouge carotte et siège de façon élective au coude, au genou, à la face d'extension des bras et des doigts.

Isolé il peut même suffire à évoquer le diagnostic de Xanthomatose cutanée pure hypertriglycéridémique.

Associé à des X. tendineux, ce sont ces derniers qui vont prévaloir pour le diagnostic de X.T.H.F.

Dans cette forme, les X. tendineux ne figurent qu'à titre associé et parfois nécessaire.

Mais dans l'hypercholestérolémie il n'y a ni X. éruptifs, ni tubéro éruptifs.

3 - LE XANTHELASMA est un dépôt lipidique au niveau des paupières dans le type II. Il est plus condensé, plus lenticulaire que dans les autres H.L. Il se situe dans l'angle interne de l'orbite sur le relief osseux et prend la disposition "en montures de lunettes".

4 - L'ARC CORNEEN est dû au dépôt de lipides et notamment de cholestérol à la périphérie de la cornée. Il débute au pôle supérieur et dessine un deuxième arc au pôle inférieur pour constituer finalement un anneau complet. La plus grande fréquence de l'Arc cornéen dans les maladies par athérosclérose permet de considérer ce dépôt péricornéen comme un indice utile au diagnostic et aussi au dépistage des sujets menacés.

Bien entendu, la valeur de cet indice diminue au fur et à mesure que l'âge augmente (grande avant 40 ans elle est réduite après 50 ans).

Sur le plan biologique, l'arc cornéen est plus fréquent dans l'H. ch. essentielle avec ou sans Xanthomes tendineux où il est retrouvé dans 55 % des cas.

Il est parfois associé dans certaines H. ch. Mixtes accompagnées d'une légère Hypertriglycéridémie (cf. Xanthomatose tubéreuse).

Il semble plus rare dans H.L. essentielle ou Hypertriglycéridémie = 17 %.

On peut encore le retrouver chez des sujets à lipémie normale (11 % des cas).

B - Les caractères biologiques de notre maladie concordent avec ceux de la description du type II de FREDRIKSON une réserve toutefois : le sérum était "trouble" - et non pas lactescent.

1 - La lactescence résulte de la diffraction des rayons lumineux sur les chylomicrons. Le taux des Chylomicrons du type II n'étant pas augmenté, il n'y a pas lactescence et le sérum est clair.

On pourrait donc penser que ce "trouble" ne signifiait pas lactescence. Le taux des Chylomicrons dans notre observation était normal.

2 - Le taux de Cholestérol total - qui était élevé - n'a pas diminué (au contraire) même sous l'action du traitement.

3 - La Triglycéridémie est très légèrement élevée (2,37 g/l le 30 mai et 2,25 g/l le 14 juin).

Le chiffre normal varie en effet entre 1 g et 1,60 g/l (Normal = 1,4 ± 0,6 g/l exprimé en Tripalmitine).

Il devient donc pathologique au-delà de 2 g.

Dans l'hypertriglycéridémie, l'élévation du taux des Triglycérides est en effet spectaculaire pouvant atteindre 20-30 et même 40 g/l.

4 - Quant à l'élévation des béta L.P. elle est parfaitement concordante.

C - L'étude biologique d'une dyslipémie ne peut être envisagée sans étudier, à côté des constituants lipidiques du sérum, le métabolisme des glucides et celui des protides.

C'est ainsi qu'a été pratiqué chez notre malade une épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Nous ne la détaillons pas : les résultats sont sensiblement normaux.

La synthèse hépatique des Triglycérides et des phospholipides s'effectue à partir de l'alpha-glycérophosphate.

Au niveau du cycle de KREBS, les A.G. se résolvent en corps en C_4 - Acides Cétoniques.

Quant aux A.A. ils perdent leur fonction à la suite d'une désamination ou d'une transamination.

Il en résulte soit des corps cétoniques au sens chimique du terme (les A.G. correspondants sont dits cétogènes), soit des constituants même du cycle du KREBS.

En étudiant le métabolisme des Triglycérides et celui des sucres on arrive aux deux constatations suivantes :

a) Il existe des troubles lipidiques ne s'accompagnant pas d'anomalies du métabolisme des sucres même par des épreuves de sensibilisation : Hyperglycémie provoquée, test au glucagon.

b) Certaines dyslipémies s'accompagnant d'anomalies du métabolisme des sucres :
   - diabète grave
   - ou diabète latent avec épreuve d'hyperglycémie provoquée anormale.

3 formes principales sont alors isolées :

1. Anomalie lipidique s'accompagnant d'une hyperglycémie provoquée anormale.
2. Hyperlipémie induite par les hydrates de carbone.
3. Association diabète + anomalie lipidique.

Certaines descriptions récentes d'apparition d'un grand syndrome d'hyperlipémie avec éruption de xanthomes cutanés chez des patients ayant un Gamma-Myélome, la formule biologique est de type intermédiaire avec une hyperlipémie post prandiale

très perturbée. Des Xanthomes sont observés aux plis des mains et des membres.

Certains auteurs parlent d'hyperlipémie par auto-anticorps. La caractéristique essentielle est la présence dans le sérum d'un anticorps anti beta lipoprotéique qui forme avec son antigène des complexes solubles dont le métabolisme est ralenti d'où l'accumulation dans le sang des beta L.P. et des lipides qu'elles constituent à transporter notamment dans la phase post prandiale.

Au cours des hémopathies de certaines macroglobulinémies, on observe une diminution importante des constituants du sérum.

Des auteurs ont proposé des études dynamiques couplées du glucose et des A.G. et des lipides plasmatiques.

1 - Au cours de l'hyperglycémie provoquée au glucagon KANE et Coll. ont confronté 14 malades hyperglycéridémiques idiopathiques (dépendant des hydrates de carbone) à 5 sujets normaux.

Il existe chez ces 14 malades une exagération des chiffres de l'hyperglycémie par rapport à la glycémie de départ entre la 20e et la 60e minute.

Chez plus de la moitié de ces sujets la glycémie n'est pas revenue au dessous de 1,10 g % à la 90e minute.

chez les sujets diabétiques comparés à ceux qui ne le sont pas.

Ces accidents apparaissent en outre plus tôt chez les diabétiques. Des anomalies du métabolisme glucidique sont très fréquentes chez les sujets athéroscléreux.
Chez eux, la courbe de l'épreuve de tolérance au glucose est de type diabétique dans $\frac{1}{3}$ des cas.

pré diabétique dans 1 autre tiers.

normale dans le tiers restant.

Le diabète est donc une maladie qui paraîtrait induire l'Athéro et l'Artériosclérose.

Le ralentissement du métabolisme du glucose au cours du diabète entraîne une exagération du catabolisme des graisses d'où une élévation des constituants lipidiques du sérum et en particulier des Triglycérides, augmentation d'autant plus franche que le déséquilibre acido cétonique est plus intense.

Il existe ainsi dans certains diabètes une hypertriglycéridémie franche avec sérum lactescent alors que dans d'autres, seules les épreuves fonctionnelles pourraient mettre en évidence le trouble lipidique.

On peut rencontrer plusieurs types d'anomalies lipidiques :

- Hypertriglycéridémie insulino sensible de la Cétose.

Le fait a été expliqué comme semblant être lié à ce que, dans ces H.T.G. mineures, la surcharge se trouve essentiellement dans les Beta L.P. légères et lourdes. Ces dernières pouvant passer dans la paroi artérielle en entraînant le cholestérol.

D'après les travaux de DAWBER et Coll. (1962) portant sur les habitants de FRAMINGHAM (Massachussetts) âgés de 30 à 59 ans - c'est-à-dire, la tranche de population la plus exposée aux accidents coronariens, une conclusion peut être que l'hypercholestérolémie augmente le risque de développer un accident coronarien.

De plus la maladie coronarienne frappe avec prédilection les sujets masculins - l'augmentation avec l'âge du nombre de sujets atteints est très nette dans les deux sexes.

L'enquête a révélé qu'au fur et à mesure que le taux initial de cholestarol s'élève, le risque de développer un accident coronarien augmente à partir du moment où l'hypercholestérolémie excède 3 g ‰ ; le risque athérogène à un âge plus ou moins prématuré est majoré d'environ 3 ou 4 fois.

C'est dans les types II - III et IV qui sont des formes héréditairement transmises que peuvent survenir les complications athéromateuses majeures.

Dans le type II, la survenue d'accidents vasculaires léthaux avant l'âge de 20 ans est fréquente dans une forme rare

hypercholestérolémique pure, essentiellement intense (les chiffres de cholestérol atteignant 8 à 10 g ‰ dès la 1ère année de la vie) - forme homozygote constituée à la faveur d'une hérédité biparentale de deux parents hypercholestérolémiques.

Il est à remarquer que dans ce cas il n'existe ni vieillissement vasculaire, ni surcharge pondérale, ni hypertension artérielle ni intoxication tabagique.

Dans la forme la plus répandue de la maladie hétérozygote les accidents surviennent entre 40 et 50 ans en général donc dans un délai double de l'échéance observée en ce qui concerne la forme homozygote ce qui pourrait correspondre à une division par 2 de la taxe hypercholestérolémique, ce qui fait présager que l'H. Ch. est, à elle seule le facteur prédominant des accidents athéromateux.

A côté des manifestations ischémiques bruyantes que nous connaissons, il existe un syndrome assez méconnu, en revanche, relevant de l'ischémie ou de l'insuffisance vasculaire cérébrale et représentée par une diminution du rendement de l'activité intellectuelle, avec troubles de la mémorisation sur les faits récents, évocation des mots, troubles aussi de l'élocution et de la vivacité de contact et de répartie sur le plan intellectuel, ce qui ferait classer à tort, ces sujets comme anxieux, neurotoniques ou psychasthéniques.

Il existe d'autres manifestations encore plus suspectes évoquant cette ischémie :

- céphalées postérieures à prédominance matinale.
- troubles de l'équilibration avec station debout instable, marche d'allure ébrieuse.
- sensations vertigineuses.
- perte de connaissance brutales sans stigmates comitiaux.

Doit-on trouver là une étiologie aux vertiges qu'approuvait notre malade et qui l'ont amené à être hospitalisé une première fois ?

Madame ALAIN dans sa thèse (Paris 1966) décrit l'observation d'une X.H.F. chez un enfant de 9 ans atteint de surdité bilatérale survenue rapidement à la suite de bourdonnements d'oreilles mais non accompagnées de vertiges.

La recherche, laborieuse, d'une étiologie où tout fut passé au crible demeure vaine.

Serait-ce comme le dit le Docteur ALAIN, une thrombose de l'artère cochléaire ou d'un dépôt local de cholestérol au niveau de l'appareil de Corti ? "le fait que les 2 côtés soient atteints implique un trouble symétrique qu'expliquerait une conformation anatomique spéciale chez cet enfant" (sic).

Le fait est que la survenue des troubles décrits plus haut peuvent être le prélude de graves complications pouvant

survenir par des Accidents de thromboses soit localisées soit complètes de la circulation vertébro basilaire.

Parmi les autres H.L. celle du type I (induite par les graisses) n'est pas athérogène. Les artères ne sont pas lésées par la surcharge en Chylomicrons.

Le type IV glucido dépendant n'est pas dépourvu de complications athérogènes. Ici, et à l'inverse des H. Ch. essentielles, les formes intenses exposent surtout aux accidents de pancréatite, et ce sont les formes d'intensité moyenne voire modérée qui apparaissent dangereuses sur le plan vasculaire.

Enfin dans le type III, les accidents vasculaires surviennent de façon souvent totalement imprévue donc dramatique et à des âges parfois très jeunes à partir de 30 ans chez l'homme.

Pour les femmes présentant ce type d'H.L. l'âge de survenue des Accidents se situerait un peu plus tard sauf dans 2 circonstances favorisantes :

Soit - la grossesse ou ses suites immédiates -

Soit - l'utilisation sur un terrain méconnu, de stéroïdes anovulatoires utilisés à titre anticonceptionnel.

F - Nous avons déjà entrevu à l'occasion des accidents cardiovasculaires, le rôle joué par l'hérédité dans les H.L.

Au cours de l'examen d'un malade porteur d'H.L. l'étude des antécédents familiaux est capitale.

Pour certains auteurs, l'idéal serait de disposer d'un questionnaire standard et d'étudier 3 générations successives.

Il existe ainsi 2 formes de maladies du type II.

a) la X.T.H.F. qui serait la forme majeure homozygote dont les complications vasculaires sont très graves.

b) l'hypercholestérolémie essentielle qui représenterait la forme mineure hétérozygote.

C'est dans ce dernier cas qu'il conviendrait à priori de classer notre observation :

Le sujet a 28 ans - son E.C.G. n'est pas perturbé, il est dommage que l'enquête familiale n'ait pu être poussée plus loin.

On sait seulement que :

1. le père de 64 ans est traité par "LIPAVLON" - son cholestérol étant "élevé" (chiffre ??) mais il ne présente pas de Xanthomes.

2. une soeur du père 55 ans a développé un I.D.M. 3 ans plus tôt.

3. que les frères du sujet 23 et 30 sont bien portants, ne présentent pas de signes certains mais on ignore leur bilan lipidique.

A titre d'exemple nous donnons un tableau tiré de la littérature et illustrant la transmission d'un tel type de maladie.

G - Pour être complet, il resterait un dernier point à examiner : celui des drogues agissant sur le métabolisme des lipides - nous excluons celui du régime - capital - mais bien connu des médecins.

Il y a un peu plus d'une dizaine d'années, les livres de Thérapeutiques étaient muets au sujet des médications hypocholestérolémiantes.

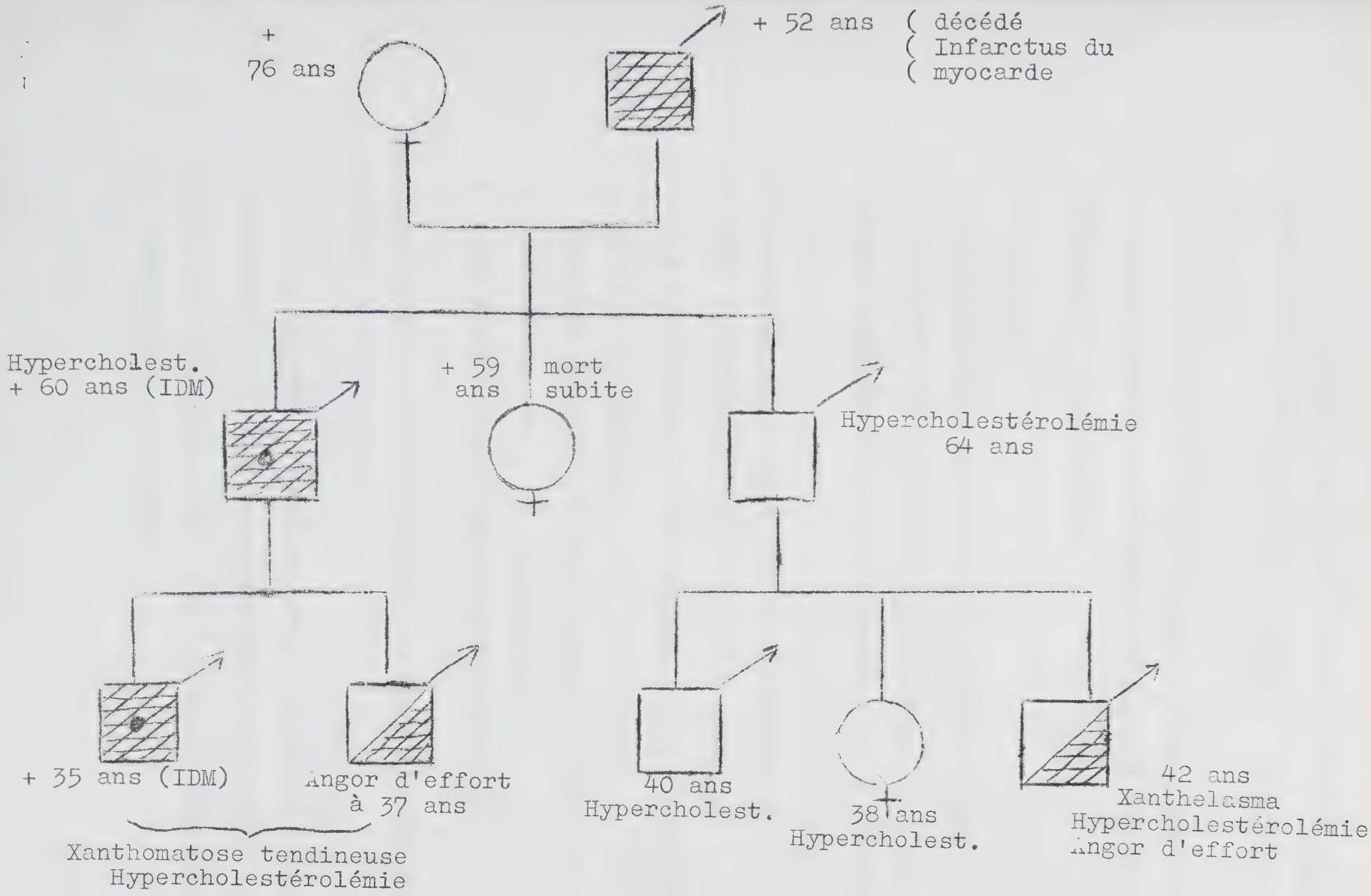
Depuis, ces dernières, ont vu leur nombre augmenter considérablement mais si on considère les travaux publiés à leur sujet et leur application dans la pratique médicale, quelques produits seulement méritent de retenir l'attention des praticiens.

Il est admis qu'on appelle :

<u>hypolipidémiants</u>. Les médications qui diminuent le taux des constituants lipidiques du sérum.

<u>hypocholestérolémiants</u> ceux qui diminuent le taux du cholestérol.

<u>hypolipémiants</u> ceux qui diminuent les Triglycérides.


+
76 ans
+ 52 ans (décédé
(Infarctus du
(myocarde
Hypercholest.
+ 60 ans (IDM)
+ 59
ans
mort
subite
Hypercholestérolémie
64 ans
+ 35 ans (IDM)
Angor d'effort
à 37 ans
Xanthomatose tendineuse
Hypercholestérolémie
40 ans
Hypercholest.
38 ans
Hypercholest.
42 ans
Xanthelasma
Hypercholestérolémie
Angor d'effort

En fait il serait plus juste de les appeler normolipémiants aucun d'eux n'abaissant les lipides au dessous de la normale.

Les hypocholestérolémiants peuvent être classés selon le schéma proposé par CHEVALIER dans une étude de l'état dynamique du cholestérol.

On distingue :

1. Les médicaments inhibant la synthèse du cholestérol.
2. Ceux inhibant l'absorption intestinale du Ch.
3. Ceux exagérant la transformation et la destruction du Ch.
4. Les médicaments agissant sur l'excrétion.
5. Ceux mobilisant le Ch. fixé aux artères.
6. Les médicaments à action mixte : sur la synthèse et sur la destruction.
7. Ceux agissant sur l'état physique du Ch. et de lipides.
8. Les médicaments à action sédative.
9. Ceux dont le mécanisme est mal précisé.

Quel est le rôle du cholestérol et des lipides dans la génèse de l'Athérosclérose ?

Des auteurs ont montré que le syndrome biochimique de l'Athérosclérose est caractérisé par une hypercholestérolémie mais plus encore peut être par une hyper Triglycéridémie (A. LEMAIRE et J. COTTET).

L'intérêt électif du cholestérol s'est atténué au profit des Triglycérides.

Les diététiciens ont aussi reconnu que la diminution des graisses du régime avait un pouvoir hypocholestérolémiant.

Rappelons encore que les expérimentateurs nous ont appris que les lésions athéromateuses expérimentales sont réversibles pendant la première partie de leur évolution.

Certains pensent donc qu'en agissant contre le syndrome biochimique avant l'extériorisation des lésions artérielles, on a l'espoir d'entraver l'évolution de cette artériopathie.

Les drogues actuellement utilisées dans le traitement des H.L. peuvent agir par des médicaments différents et sur des substrats lipidiques différents.

Nous exposons là un bref aperçu de ce qui a été présenté au 3ème symposium sur les drogues agissant sur le métabolisme des lipides (Milan septembre 1968).

1 - <u>Drogues agissant surtout sur le métabolisme du cholestérol et des sels biliaires</u>

- Soit en séquestrant les sels biliaires au niveau du tube digestif - cholestyramine
  sulfaguanide
  beta sitostérol

- Soit en inhibant la synthèse du cholestérol par inhibition de certains enzymes.

  méthyltestostérone
  butyrophenone
  clofibrate et dérivés
  phospholipides et A.G. polyinsaturés
  clomiphène
  phenformin
  azastérol.

- Soit en augmentant le Catabolisme du cholestérol

  D. Thyroxine
  Cinnarine.

2 - <u>Drogues agissant surtout sur les Triglycérides plasmatiques et tissulaires</u>

qui font chuter les Triglycérides mais augmentent les F.F.A. plasmatiques.

héparine et héparinoïdes
acide nicotinique et dérivés
clofibrate et dérivés

Plusieurs auteurs proposent des associations entre plusieurs de ces drogues.

3 - <u>Drogues agissant sur la mobilisation des A.G. libres</u>

a) Stimulation de la Lipolyse

- catécholamines alpha et beta stimulantes
- amphétamine
- hormones (ACTH, glucagon)

- histamine sérotonine
- méthylxanthines (caféine, théophylline)
- PROSTAGLANDINE E (PGE)

b) L'inhibition de la lipolyse

- beta adrenolytiques, insuline, PGE
- sulfamides et biguamides antidiabétiques
- acide nicotinique

Revenons à nos H.L. pour considérer l'effet du Traitement et la ligne de conduite à tenir.

H.L. type I

Il convient de restreindre les graisses alimentaires 20 à 25 g par jour.

Certains auteurs ont préconisé et traité ces malades avec des glycérides comportant des A.G. à chaine courte. On peut aussi utiliser l'héparine en injection discontinue.

H.L. type II

Ce type répond faiblement aux traitements qui font baisser l'hypertriglycéridémie mais plutôt aux séquestrants biliaires (cholestyramine - beta sitostérol).

Le Traitement est dominé par le régime pauvre en cholestérol. Un tel régime conduit à exclure les graisses dites saturées, car souvent associées au cholestérol. Il est bon de prescrire le fait sous forme écrémé et d'exclure de l'alimentation les jaunes d'oeufs.

Type III

Le Traitement comporte la réduction pondérale lorsque les sujets sont obèses, un régime pauvre en graisses saturées - donc restriction diététique hypocalorique pauvre en cholestérol riche en graisses végétales poly insaturées.

On est un peu désarmé par les médicaments mis à la disposition du praticien le plus efficace serait peut-être l'acide CHLOROPHENOXYBUTYRIQUE.

Type IV

Restriction pondérale

Restriction hydrocarbonée

Il peut être utile d'ajoindre des antidiabétiques lorsque le seul régime n'apporte pas de résultats francs.

Type V

Traitement difficile. Il faut supprimer l'alcool, corriger la surcharge pondérale.

Les problèmes résident dans l'administration d'un régime restreint en graisses et en hydrates de Carbone.

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous conclurons ce travail en reprenant les points les plus importants.

I - Ce sont les Chylomicrons ainsi que les lipo-protéines alpha et beta qui transportent les triglycérides d'origine exogène ou alimentaire. Les lipoprotéines pré beta transportent les glycérides endogènes essentiellement hépatiques.

II - Dans la pratique, 2 objectifs sont à considérer :

- éliminer une hyperlipémie secondaire non décelable par la clinique.
- identifier le type biologique de l'hyperlipémie.

III- L'existence et le rôle de ces lipo-protéines ont conduit FREDRIKSON à classer les H.L. en 5 types :

- <u>Type I</u>

  H.L. familiale induite par les graisses à jeun - excès de chylomicrons - il y a prédominance des triglycérides sur le cholestérol.

- <u>Type II</u>

  Augmentation de cholestérol sanguin et des beta L.P. Les triglycérides ont une valeur normale.

- Type III

Les L.P. beta et pré beta ainsi que le cholestérol sont élevés + augmentation fréquente des triglycérides. Le sérum n'est pas toujours lactescent.

- Type IV

Induit par les hydrates de carbone. Essentiellement élévation des pré beta L.P. Accessoirement des triglycérides et du cholestérol. Le diabète et une tolérance anormale du glucose sont fréquents. Cette association laisse supposer une prédisposition particulière chez les hommes jeunes à la maladie coronarienne.

- Type V

Induit par les graisses, rare, association de plusieurs facteurs. Tendance fréquente au diabète.

IV - L'association de certains symptômes évoque certaines anomalies lipidiques.

- Un Xanthome tendineux = X.T.H.F.
- L'association d'une Xanthomatose éruptive, d'une hépato-splénomégalie, de crises douloureuses abdominales, évoquent une hypertriglycéridémie.
- Un Xanthélasma est en faveur d'une hypercholestérolémie essentielle, de même que l'arc cornéen chez un sujet de moins de 40 ans.

V - La reconnaissance de la transmission héréditaire s'avère être un des éléments essentiel de diagnostic.

L'analyse génétique des fratries montre que certains sujets sont seulement atteints d'hypercholestérolémie essentielle sans Xanthome. La X.T.H.F. serait la forme majeure homozygote de la maladie, l'hypercholestérolémie essentielle la forme mineure hétérozygote. Il reste à préciser, ne serait-ce que dans un but thérapeutique, les facteurs génétiques et leur mécanisme.

VI - L'hypercholestérolémie est le facteur prédominant des accidents athéromateux qui sont précoces et extrêmement graves chez les sujets homozygotes qui en sont atteints.

VU, le Président de Thèse,

M. le Professeur CACHIN

VU, le Doyen,

M. le Professeur BROUET

VU, le Recteur,

M. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

ALAIN J. -

Hypercholestérolémie familiale. Thèse 1966.

AMSELEM A. -

"Valeur athérogène du cholestérol libre lié aux B.L.P.".

Médecine et Laboratoire 1959, 9 (80) 223 - 232.

ANTOINE B., PATTE D. -

"Hyperlipidémie et hypercholestérolémie néphrotique"

Vie Méd., 1965 - 46 (4) 617-630.

AUBERT M. -

"Surdité et vertiges d'origine vasculaire" communication à la Société de Médecine de Nice 8.1.59.

Bulletin Médical des Alpes Maritimes.

BARAGAN J., BEAUMONT J.L., ANGUERAG et LENEGRE J. -

"Etude statistique de certains facteurs de l'athérosclérose coronarienne".

Arch. des maladies du coeur et des vaisseaux 1960.

BEAUMONT J.L. -

"Lipides et athérosclérose".

Revue Franç. Et. Clin. Biol. 1964, 10 (9), 1031-1034.

BEAMONT J.L. et BEAUMONT V. et CLAUDE J.R. -
"Hypercholestérolémie essentielle et tendineuse"
Acta cardiologique 1965, 20, 45.

BEAMONT J.L., SWYNGHEDAUW B., ANGUERA G., LENEGRE J. -
"Etude des modifications apportées par l'Héparine au lipidogramme sur papier. Chez 453 sujets dont 255 athéroscléreux".
Arch. Mal. coeur Vais. (Rev. Athéroscl. suppl^{t} N° 2) 1962, 4, 79, 90.

BERKOWITZ D. -
"Selective bload lipid reductions by newer pharmacologic agents".
Amer. J. Cardiol., 1963, 12 (déc.) 834 - 840.

BLODI F. et YARBROUGH J. -
"Manifestations oculaires de l'H.F."
Annales oculaires Paris 1964 - 197 N° L-64.

BOUCHON J.P. -
"Diagnostic d'une hypercholestérolémie".
Concours Médical 1965, 87 (45) 6413-6423.

BOUCHON J.P. -
Thèse 1964.

BOUCHON J.P., de GENNES J.L. -
"Hyperlipémie et pancréatite"
Vie médicale 1965-46 (4) 633-642.

BOUR H., SOULIGNAC H. -
"Xanthomatose hypercholestérolémique familiale cutanéo-tendineuse"
Presse Médicale 1960-68-143.

BOUR H. (Paris) -
"Longévite et athérosclérose".
Revue du Praticien 1966, 16 (8), 1015.

BOUR H., TUTIN M., HASQUIER P. -
"Nutrition et diététique en 1964".
Revue du Praticien 1965, 15 (6) 633-662.

BOURGUIGNON A.,GREGOIRE S., LEMAIRE A., COTTET J., CLOAREC M. -
"Etude de lipides. Sériques dans les hémiplégies d'origine vasculaire".
Séance du 18.12.60. Arch. des maladies du coeur et des vaisseaux (2) - 1961.

BROCHIER M., RAYNAUD Ph. -
"L'athérosclérose coronarienne"
Feuillets du praticien 1966 (262) 537-548.

CANIVET J., MANTEL O. -
"Hyperlipidémie secondaire"
Rev. prat. 1965 15 (31) 4061-4067.

CASTAIGNE A. -
"Hypercholestérolémie et examens de laboratoire. Importance du test phénolique de Kunkel".
Toulouse Médical 1967-58 (9) 805-823.

CLOAREC M. -

"Hypercholestérolémie, hyperlipémie et athérosclérose".

Vie Méd. 1965, 46 (4), 589-610.

CLOAREC M., COTTET J. -

"Etude de l'action du chlorophénoxyisobutyrate d'Ethyle - sur les constituants lipidiques du sérum".

Vie Méd. S1, 1966, 47 (fév.) 85-93.

COTTET J., CLOAREC M., LEMAIRE A., BOURGUIGNON A. -

"Cholestérolémie normale".

Arch. Mal. Coeur-Vais. (revue Athéroscl. suppl^{t} N° 1 1961, 3, 19-35.

DAVIS O.F., SLOAN N., BECK C. et BERGAL M. -

"Quelques observations sur les relations existant entre l'athérosclérose, l'hyperlipémie et la d-thyroxine.

Méd. et hygiène 1961, 19 (506) 455-457.

ETIENNE Z., LEMAIRE, COTTET J., LOEPER J. -

"Test du papier au trichloréthylène, étude de la fragilité lipoprotéinique".

Rev. Franç. et clin. et biol. 1962, 7 (4), 432, 434.

GASDOS A. -

"Données physiologiques et biochimiques - concernant la lipémie et la cholestérémie".

Vie Méd. 1965, 46 (4) 535-538.

GENNES J.L. (de) -

"Examen d'un malade atteint d'hyperlipémie".

Rev. praticien 1965, 15 (31), 4043-4060.

GENNES J.L. (de), BOUCHON J.P. -

"Les hyperlipémies ou hyperglycéridémies idiopathiques"

Rev. praticien 1965, 15 (31), 4095-4118.

GENNES J.L. (de), MAUNAND B. -

"Les hypercholestérolémies familiales".

Rev. Prat. 1965, 15 (31), 4068-4089.

GENNES J.L. (de) -

"Hyperlipidémies et leur traitement".

Rev. prat. 1965 XV N° 31 p. 4043
68
95

GENNES J.L. (de) et TRUFFERT J. -

"Action clarifiante du sulfate de protamine sur le sérum humain in vitro".

C.R. Soc. Biol. 1954, 148, (13), 1961, 1963.

FREZAL et REY -

"Génétique des hyperlipidémies".

Coll. Int. Col. 16-18 N. 1960.31.

FREDERICKSON D., LEVY R., LEES R. -
"Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mecanism, and disorders".
New-England journal of medicine 1967.
Vol. 276 - N° 1.2.3.4.5.

JOUVE A., GERAD R., VAGUE P., ARNOUX M. -
"Les troubles métaboliques dans l'athérosclérose métabolisme des glucides - et de l'acide urique".
Presse Médicale 25.6.66.

LARCAN A. -
"Les hyperlipémies essentielles, leurs aspects cliniques et biologiques actuels".
Presse Médicale 1963 - 71 (47) 2243-2247.

LAUDAT Ph. -
"Etat physicochimique des lipides circulants"
Revue Prat. 1965 - 15 (31) 4021-4032.

LEMAIRE A., COTTET J., LEDERMANN J. (Paris) -
"Le syndrome biochimique de l'athérosclérose humaine"
Presse Médicale 1956, 64, 49, 20.6.66.

LENEGRE J., BEAUMONT J.L., GROSGOGEAT Y. -
"La paroi artérielle dans l'athérosclérose"
Maladie cardiovasculaire 1963, 4 (1) 105 - 124.

LOEPER M. -
"Le processus histologique de l'athérome et de l'athériosclérose".
Presse Méd. 11 Avril 1906, 14 (29) 225. 226.

MIROUZE J., ORSETTI A. -

"Hyperlipémie au cours des diabètes".

Vie Méd. 1965, 46 (4) 565-575.

MOSSE A. -

"La diététique des hyperlipémies et hypercholestérolémies".

Vie Méd. 1965, 46 (4), 495-697.

NEUMAN N., CACHIN M., PERGOLA F., GALIAN Ph., CHARBONNIER A. -

"Traitement des hyperlipémies et des stéatoses hépatiques par de fortes doses de l'ester hexanicotinique de meso inositol.

Entretiens de Bichat - 1968.

RAYNAUD R., BROCHIER M., RAYNAUD Ph. -

"Pathogénie de l'athérosclérose".

Feuillet du praticien 1966 (262) 531 - 536.

ROUFFY - Thèse 1966 -

"Xanthomatose tendineuse familiale hypercholestérolémique".

Revue du Praticien -

T. XV N° 31 - 1er décembre 1965.

SCHRUB J.C. -

"Hypercholestérolémie".

Revues médicales normandes 1966 (1).

WILLIAMS R.W., GLOMSET J. -

"Lipid metabolism and lipopathies"

text book of endocrinology.

R.W. Williams - Saunders editors.

3ème SYMPOSIUM INTERNATIONAL. Sur les drogues agissant sur 6 métabolismes des lipides.

Milan 9.12 sept. 68.

BIOCHIMICA et BIOPHYSICA ACTA -

"Lipids and lipid metabolism".

Vol. 187 N° 3 p. 285-468. 21 octobre 1969.

Vol. 70.84.98.106.116.125.137.144.152.164.176.187.

-:-:-:-:-:-